

324109



11 MAR. 1966

PATENTE DE INVENCION

Ref. 2726

324109

Memoria Descriptiva
sobre

"Procedimiento para la obtención de soluciones estables
de hidrocioruro"

Solicitante: CURTA & CO.GMBH.,
entidad alemana, residente en
6 Frankfurt (Main)-Fechenheim,
Alemania.

Para la terapéutica en los trastornos
de la circulación sanguínea coronaria se ha acre-
ditado el uso en clínicas y consultas médicas del
hidrocioruro del 3-(β -dietilamino-etil)-4-metil-7-

324109

-2-



carboetoxi-metoxi-2-oxo-(1,2-cromano).

5. Este compuesto se disuelve con facilidad en agua y en alcohol, pero en los preparados en presencia de agua se produce muy fácilmente una hidrólisis por saponificación del radical éster. Para la forma del preparado farmacéutico se ha previsto y acreditado la cápsula de gelatina, en la cual la substancia se encuentra en suspensión oleaginosa y durante cuyo proceso de fabricación no entra en ninguna fase en contacto con el agua.

10. Parece sin embargo deseable poder disponer en un medicamento, y muy especialmente en un medio cardíaco, de una ulterior preparación del preparado en forma de gotas, ya que de esta manera se puede variar la dosificación en forma más individual, máxime cuando justamente a las personas de más edad frecuentemente no les agrada deglutir las cápsulas o grageas y están acostumbrados a las así llamadas "gotas cardíacas".

15. Los ensayos realizados para la obtención de una solución estable y adecuada para la administración del hidrocloreto del 3-(β -dietilamino-etil)-4-metil-7-carboetoxi-metoxi-2-oxo-(1,2-cromano) no tuvieron, por lo pronto, éxito, ya que el agua no entra en consideración como disolvente y además la proporción de agua en el alcohol etílico, en las concentraciones usuales ya produce una considerable pérdida de actividad del material activo al almacenar.

20. Se ha descubierto ahora que el problema en cuestión se puede solucionar si se emplea 1,2-

30.

324109



-3-

5. propilen-glicol como disolvente. Este alcohol biva-
lente cumple en forma ideal las exigencias que se im-
ponen en este caso especial: En él se puede disolver
el material activo en la concentración terapéutica-
mente necesaria sin que se presente una hidrólisis
implicadora de pérdida de actividad.

10. La estabilidad de esta solución se mantie-
ne bajo las más distintas condiciones, también duran-
te el período de almacenamiento necesario para los
medicamentos. Las dosis individuales son agradables
de ingerir, especialmente diluidas con algo de agua
y, ante todo, si se efectúa una adición de un correc-
tor de sabor adecuado.

15. El 1,2-propilen glicol USP XVI puro es
farmacológicamente indiferente e inocuo y por lo tan-
to usual para la preparación de soluciones de ampo-
llas y se aplica parenteralmente (véase C.Lüttgen,
Glycerin und glycerinähnliche Stoffe [Glicerina y
materiales glicerinosos] 2ª edición, 1955, pág. 75).

20. La superioridad de una solución del mate-
rial activo es propilenglicol, en comparación con
las soluciones acuosas o acuoso-alcohólicas con re-
lación a la estabilidad en dependencia del factor
tiempo, se demuestra por los resultados de ensayos
siguientes:

25. 1. En una solución acuosa al 1% de hidrocioruro del
3-(β -dietilamino-etil)-4-metil-7-carboetoximetoxi-
2-oxo-(1,2-cromano) se habían disociado hidrolí-
ticamente un 86% del material activo después de
30. un período de almacenamiento de 12 meses a tempe-
ratura ambiente.



2. En una solución al 15% de hidrocioruro del 3-(β -dietilamino-etil)-4-metil-7-carboetoxi-metoxi-2-oxo-(1,2-cromano) en alcohol DAB 6 se habían disociado hidrolíticamente un 26,5% del material activo después de un período de almacenamiento de 12 meses a temperatura ambiente.
- 5.
3. En una solución al 15% de hidrocioruro del 3-(β -dietilamino-etil)-4-metil-7-carboetoxi-metoxi-2-oxo-(1,2-cromano) en 1,2-propilenglicol USP XVI se habían disociado hidrolíticamente un 1,9% del material activo después de un período de almacenamiento de 12 meses a temperatura ambiente. La hidrólisis había alcanzado con este valor el máximo y, tampoco después de prolongar los ensayos durante un total de 26 meses, mostró valores mayores.
- 10.
- 15.

EJEMPLO

- 15 g de hidrocioruro del 3-(β -dietilamino-etil)-4-metil-7-carboetoxi-metoxi-2-oxo-(1,2-cromano) y 0,3 g de ciclamato sódico se disuelven bajo calentamiento en 80 cc de 1,2-propilenglicol USP XVI. Después de agregar 1 g de esencia de cacao n^o 3531 "Oehme & Baier" se completa con propilenglicol a 100 cc.
- 20.

25.

N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su prin-
- 30.

324 109



11 MAR 1966

-5-

5. cípio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Alemania nº C 35 312 IVa/30h de 13 de marzo de 1965 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SOLUCIONES ESTABLES DE HIDROCLORURO"; caracterizándose por lo siguiente:

10. 1ª - Procedimiento para la obtención de soluciones estables de hidrocioruro del 3-(β - dietilamino-etil)-4-metil-7-carboetoxi-metoxi-2-oxo (1,2-cromano)de aplicación terapéutica, caracterizado porque el material activo se disuelve bajo calentamiento en 1,2-propilenglicol y, en caso dado, se agrega un corrector de sabor.

15. 2ª - Procedimiento para la obtención de soluciones estables de hidrocioruro, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

20. Esta Memoria consta de cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

CURTA & CO. GMBH,

11 MAR. 1966

J. GÓMEZ AC BO Y MODESTO
p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz